



長寿社会とアルツハイマー病

著者	荒井 啓行
雑誌名	東北医学雑誌
巻	120
号	2
ページ	161-164
発行年	2008-12
URL	http://hdl.handle.net/10097/51415

—— 教授就任記念講演 ——

長寿社会とアルツハイマー病

Human Longevity and Alzheimer's Disease

荒 井 啓 行

東北大学加齢医学研究所 加齢脳・神経研究部門 加齢老年医学研究分野
東北大学病院 老年科/漢方内科

はじめに

平成 20 年 1 月 1 日付けで、加齢医学研究所 加齢脳・神経研究部門 加齢老年医学研究分野教授を拝命しました荒井啓行です。抗酸菌病研究所以来の伝統ある加齢医学研究所の一職員として力を尽くしたいと考えています。どうかよろしくお願い申し上げます。前職は、平成 15 年から東北大学医学系研究科の老年病態学分野/漢方医学寄附講座教授でした。田舎は群馬県前橋市です。昨年度、呼吸器腫瘍研究分野(貫和教授)が医学系研究科へ、老年病態学分野が加齢医学研究所へという等価交換がなされ、加齢脳・神経研究部門の中に老年医学を研究する臨床分野として新設されました。東北大学病院ではこれまでどおり、内科系診療科として老年科/漢方内科を担当しています。本日はライフワークとして取り組んできましたアルツハイマー病の研究の一端をご紹介します。

1. 長生きとアルツハイマー病

2007 年の総務省の人口統計によれば、日本の 65 歳以上の高齢者人口は 2,700 万人を超え、65 歳以上の高齢者が全人口に占める割合、即ち高齢化率は 21.5% となり、我が国はとうとう「超高齢社会」となった。ちなみに高齢化率が 7%-14% の場合を高齢化社会、14-21% の場合を高齢社会と呼ぶ。この背景には我が国での寿命の急速な伸びがあり、2007 年には 0 歳児の平均余命、即ち平均寿命は男性 79.0 歳、女性 85.8 歳であり、男性は世界 2 位、女性は世界 1 位である。65 歳における平均余命をみても、男性 18.5 年、女性 23.4 年であり、高齢期は学童期よりも長い。これは人間だけに与えられた特権とも言える。多くの野生動物は成長期と繁殖期終え、子孫を残すと遺伝子上に書かれたプログラムに従って死んでいく。人間の場合には 50 歳前後とされている。従って今日の日本人は遺伝子によってプログ

ラムされた絶対保証期間を 30 年も上回っての時間が与えられている。遺伝子による絶対保証期間を過ぎていたとは言っても、高齢期は学校の宿題や受験戦争はもはやなく、手のかかる子育てからも解放された「自由時間・自由空間」であるはずである。「その自由時間・空間を楽しく過ごしたい、楽しく老いたい」これはすべて高齢者の願いであろう。しかし、1995 年の東京都における調査では、80 歳台では約 20%、90 歳台では約 40%、100 歳以上に至っては 90% 以上の高齢者が程度の差こそあれ認知症を患っているという衝撃的な事実が明らかにされた。「人類は長生きの代償として認知症と向き合わなければならない。長生きの行き着く先には認知症というモンスターが待ち構えている」こんな現実が浮き彫りにされたのである。これでは楽しく老いることができないばかりか、高齢虚弱認知症患者の医療や介護に莫大な税金の投入が必要になる。日本では古くから 70 歳＝古希、80 歳＝傘寿、90 歳＝卒寿と呼んで長生きを祝ってきたが、認知症になってからのお祝いはいかなるものであろうか。現在我が国における認知症患者数は約 200 万人と言われ、アルツハイマー病はその半数以上を占める。高齢者の自立を支える基盤となる生体機能は、1) 判断(社会適応)ができていること；2) 食べられること；3) 移動できることの 3 つである。この中で、判断することの障害は認知症として高齢者から生活の自立を奪い取る。外見は同じでも脳だけが変わっていき姿は恐ろしくもあり、また惨めとしか言いようがない。コリンエステラーゼ阻害剤の登場でアルツハイマー病の対症療法が可能な時代になったがその効果はいまだ限定的なものである。厚生労働省は 2005 年から「認知症を知り地域を創る 10 カ年構想」を掲げ、認知症はごくありふれた疾患として一般家庭医が診断から介護までを扱う時代が訪れようとしている。

2. アルツハイマー病が示す未病性

1984年, Glenner らによるアミロイド β 蛋白の同定に始まるアルツハイマー病への分子病態的理解にはその後も著しい進歩が見られ, 脳内蓄積物質を基本的な出発点として疾患の本質が論じられるようになった. その中で最も中心的なのが“アミロイド仮説”である(図1). このアミロイド仮説では, 時間軸に沿って上流側にアミロイド β 蛋白, 下流側にタウと神経変性が位置するものである. アミロイド β 蛋白とはアミノ酸約40個で構成される短いペプチドである. また, タウは微小管関連蛋白と呼ばれ, 微小管という神経軸索内のトンネルの中を物質が輸送されるのに必須の構造蛋白である. アミロイド仮説では, アミロイド β 蛋白の蓄積はタウ蛋白の異常リン酸化や神経細胞死などすべてのイベントを引き起こすものであり, アミロイド β 蛋白の蓄積がコントロールされれば, アルツハイマー病そのものも制圧可能であると考えられる. 時間軸に沿って見ると, 70歳から物忘れが目立つようになり5年ほどは日常生活が自立していたが, 75歳時には問題行動が出現しアルツハイマー病との診断を受けた患者を想定すると, この患者では, アミロイド β 蛋白の脳への蓄積が始まったのは50歳前後, 神経原線維変化(タウ蛋白のリン酸化)とそれに伴う神経細胞死を生じたのが60歳前後と予想されるのである. 60歳までに認知症が顕在化するには, 40歳かそれ以前にアミロイド β 蛋白が蓄積を開始しなければならないが, このようなケースは極めて稀であり, アミロイド前駆体遺伝子, プレセニリン-1 遺伝子, プレセニリン-2 遺伝子の突然変異を伴う家系か疾患感受性遺伝子であるアポ蛋白 E4 遺伝子の保有者に限られ, 平均寿命60歳の時代には認知症はほとんど見られなかった. 一方, 今日のように

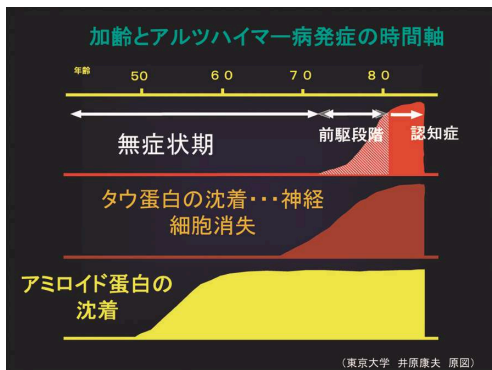


図1. アルツハイマー病の病理を発症との関連で時間軸に沿って示したもの

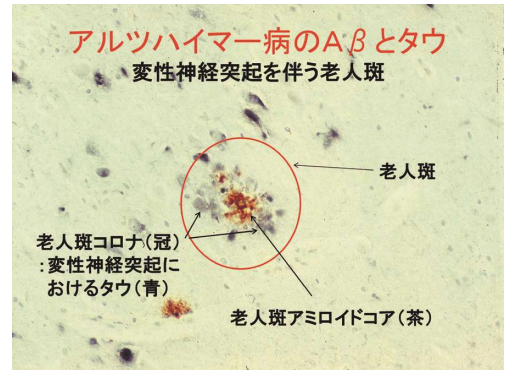


図2. 正常にはなくアルツハイマー病に見られる老人斑の特徴を示す. 中心にアミロイドの沈着が見られその周辺にある変性神経突起にはタウの沈着がある. アミロイドとタウの二重免疫染色.

平均寿命が80歳の時代では, 60歳までにアミロイド β 蛋白が蓄積を開始したケースが(他の原因で死亡しなければ)すべて上積みされることになり, 認知症はよりありふれた病気となる. 長生きをすればするほど, 水面下にあった病変が水面上に顔を出すこと, つまり認知症が顕在化することになる. これが, 長寿を達成した先進国においてアルツハイマー病患者が増え続ける理由である.

アルツハイマー病ではアミロイド蛋白の蓄積開始から臨床的に認知症初期症状が出現するまでに20年ものタイムラグがあり, その間自らの脳にどのような変化が始まっているか自覚されることはない. つまり, アルツハイマー病には「未病性」が存在する. 未病とは漢方医学用語であるが, リスクファクターを抱えながらも治療や養生によりイベントの発症に至らない状態と解釈され, 1次予防の積極的な対象と考えられる. 一方, 縦断面で見ると老人斑が形成され始めた頃はびまん性のアミロイド沈着であり, タウ蛋白の変性は伴っておらず, 周囲のニューロンの形態にも異常はないが, 次第に老人斑はコア(中心部)を形成するようになり, 周囲には変性した神経突起が見られ, そこには神経原線維変化の一部としてタウの沈着が加わる. これがアルツハイマー病に特徴的な老人斑の形態である(図2). 正常者に見られる老人斑はアミロイド β 蛋白陽性タウ陰性であるのに対して, アルツハイマー病では, アミロイド β 蛋白, タウともに陽性となる.

3. 21世紀の認知症医療

人間の五感を超える感度を有し, 自覚できないこと

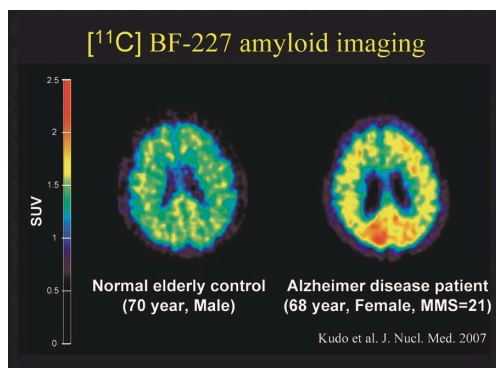


図3. BF-227 プローブによるアミロイド PET 画像。正常に比してアルツハイマー病では高い集積（黄色や赤）が見られる。

を自覚させてきたのが検査診断学の進歩である。1990年代には脳脊髄液中のアミロイド蛋白とタウ蛋白の微量定量法が開発され、認知症医療の現場にも導入されつつある。アルツハイマー病と診断される数年前から脳脊髄液タウの上昇が見られる。2000 年になりいくつかの研究グループは脳に蓄積するアミロイドの生体画像化に成功している。現時点で探索的臨床試験が実施されたことが確認されているアミロイド イメージング用プローブは、カルフォルニア大学の $[^{18}\text{F}]$ FDDNP、ピッツバーグ大の $[^{11}\text{C}]$ PIB、ペンシルベニア大の $[^{11}\text{C}]$ SB-13、本邦においては東北大チーム（著者ら）の $[^{11}\text{C}]$ BF-227 である。 $[^{11}\text{C}]$ BF-227 は東北大チームによって 2005 年 7 月から探索的臨床試験が開始された。東北大では大学院に分子イメージング教育コースを設け全学を挙げて分子イメージング研究に取り組んでいる。平成 19 年 12 月までのべ 66 名の被験者を対象として撮像を行なったが、AD 患者での検討では、投与直後は健常者と同様の集積分布を示したが、30 分以降においては、老人斑の好発部位である前頭葉、側頭葉、頭頂葉などの大脳皮質領域で放射能の集積が観察され、健常者とは異なる集積像を示し、充分にアミロイド イメージング プローブとしてのポテンシャルを有することが確認されている（図 3）。この方法で見える限り 65 歳以上の正常高齢者の 25-30% にアミロイドの蓄積が観察される。この群は将来のアルツハイマー病を発症する予備軍かもしれない。しかし、予防的・治療的対応法のないまま検査法だけが進歩してよいとは思われない。適切な対処法を提示できない診断は時として患者にとって残酷である。認知症医療では発症してから薬物治療介入に大きな期待はできないため、発症前診断と予防とをワンセットにし

て世に広めなくてはなるまい。現在アルツハイマー病の根本的分子標的治療の開発が米国企業を中心に飛躍的に進んでいる。今日市場化されている symptomatic treatment の臨床治験は概ね 6ヶ月程度で終了できるものであったが、今後開発が予定されているアルツハイマー病の進行を遅らせるための Disease-modifying drugs の臨床治験では、十分な薬効を確認するには少なくとも 1 年或いはそれ以上の治験期間が必要になると予想される。疾患の病理像を反映し、その進行を追えるような簡便なバイオマーカーを開発しておくことは、長期に及ぶ臨床治験では大きな意義を持つことが期待される。このような考えに立って米国で 2005 年から発案・開始された観察式臨床試験が、Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) である。ADNI は米国、欧州、オーストラリアと本邦の世界 4 極で同一プロトコルを用いて実施される非ランダム化長期観察研究である。日本の ADNI (J-ADNI) では、認知症医療に実績を持つ全国の 30 以上の施設の協力を得て、300 名の MCI を 3 年間、150 名の早期 AD を 2 年間、150 名の正常者を 3 年間追跡することが計画されている。研究の目的は、1) アルツハイマー病、軽度認知機能障害、正常高齢者において、MRI や PET などの画像データの長期的変化に関する一定の基準値を作るための方法論を確立すること；2) 画像サロゲートマーカーの妥当性を証明するために臨床指標、心理検査、血液・脳脊髄液バイオマーカーを並行して収集すること；3) アルツハイマー病根本治療薬 (Disease-modifying drug) の治療効果を評価するための最良の方法を確立すること の 3 点に集約される。

加齢医学研究所の臨床分野として、① 認知症を心配しないで暮らせる長寿社会の実現；② 認知症の発症前診断と予防に取り組んで行きたいと考えておりますので、皆様のご指導をよろしくお願いします。

文 献

- 1) Arai, H., Lee, V.M.-Y., Otvos, L. Jr., et al. (1990) Defined neurofilament, tau and β -amyloid precursor protein epitopes distinguish Alzheimer from non-Alzheimer senile plaques. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **87**, 2249-2253.
- 2) Arai, H., Higuchi, S., Muramatsu, T., et al. (1994) Apolipoprotein E gene in diffuse Lewy body disease with or without co-existing Alzheimer's disease. *Lancet*, **344**, 1307.
- 3) Arai, H., Terajima, M., Miura, M., et al. (1995) Tau in cerebrospinal fluid: A potential diag-

- nostic marker in Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.*, **38**, 649-652.
- 4) Arai, H. (1996) REVIEW : Biological markers for the clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Tohoku J. Exp. Med.*, **179**, 65-79.
 - 5) Arai, H., Higuchi, S. and Sasaki, H. (1997) Apolipoprotein E genotyping and cerebrospinal fluid tau protein : Implications for the clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Gerontology*, **43**, Suppl. 1, 2-10.
 - 6) Arai, H., Nakagawa, T., Kosaka, Y., et al. (1997) Elevated cerebrospinal fluid tau protein level as a predictor of dementia in memory-impaired individuals. *Alzheimer's Res.*, **3**, 211-213.
 - 7) Arai, H., Clark, C.M., Ewbank, D.C., et al. (1998) Cerebrospinal fluid tau protein as a potential diagnostic marker in Alzheimer's disease (Position Paper). *Neurobiol. Aging*, **19**, 125-126.
 - 8) Arai, H., Higuchi, M., Okamura, N., et al. (2001) Molecular and biological markers in the diagnosis and monitoring the progression of Alzheimer's disease. In: *Neurobiology of Alzheimer's disease* (Dawbarn, D. and Allen, S.J., ed.), 2nd ed., Oxford Press, London, pp. 294-311.
 - 9) Itoh, N., Arai, H., Urakami, K., et al. (2001) Large-scale, multi-center study of cerebrospinal fluid tau protein phosphorylated at serine 199 for the antemortem diagnosis of Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.*, **50**, 150-156.
 - 10) Okamura, N., Arai, H., Maruyama, M., et al. (2002) Combined analysis of CSF-tau and [¹²³I] Iodoamphetamine-SPECT in mild cognitive impairment : Implications for a novel predictor of Alzheimer's disease. *Am. J. Psychiatry*, **159**, 474-476.
 - 11) Buerger, K., Teipel, S.J., Zinkowski, R., et al. (2002) CSF-tau protein phosphorylated at threonine 231 correlates with cognitive decline in MCI subjects. *Neurology*, **59**, 627-629.
 - 12) Arai, H., Matsui, T., Maruyama, M., et al. (2003) Classification of dementias. *Lancet*, **361**, 1227-1228.
 - 13) Clark, C.M., Ewbank, D., Peskind, E., et al. (2003) Cerebrospinal fluid tau and β -amyloid : How well do these biomarkers reflect autopsy confirmed dementia diagnoses? *Arch. Neurol.*, **60**, 1696-1702.
 - 14) Kudo, Y., Okamura, N., Furumoto, S., et al. (2007) 2-2-Dimethylaminothiazol-5-yl Eth-enyl-6-(2-Fluoroethoxy) Benzoxazole : A novel PET agent for in vivo detection of dense amyloid plaques in Alzheimer's disease patients. *J. Nucl. Med.*, **48**, 553-561.
 - 15) 井原康夫, 荒井啓行 (2007) アルツハイマー病にならない. 朝日新聞社-朝日選書 827.